

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

134

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel, Paul, Marcel DRIEU

Interne des Hôpitaux de Caen

Né le 25 Octobre 1934, à SAINT-MÈRE-ÉGLISE (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le

LES HYPOGLYCEMIES INFANTILES
PROVOQUÉES PAR LA LEUCINE

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel, Paul, Marcel DRIEU
Interne des Hôpitaux de Caen

Né le 25 Octobre 1934 à Sainte Mère Eglise (Manche)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

LES HYPOGLYCEMIES INFANTILES PROVOQUEES PAR
LA LEUCINE

--

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

--

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHEL (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
(Hôtel-Dieu	PATEL
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovascu- laire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	MM. BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin	BROUET
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	VARANGOT
obstétricales (Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

MM.

Hygiène des collectivités	DEPARIS
(ch. à t.pers.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (I)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	BUSSE (F) . . GUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G) (NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P) DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p. DENOIX (P)
Carcinologie	MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LIEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V) DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F) GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G)
Obstétrique	MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J)
Ophthalmologie	BREGEAT (P) SARAUX (H)
Orthopédie	DUDET (R) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C) pr.s.ch. CHABAUD (A) BARCAT (J) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl)
Pathologie chirurgicale	FAUREL (J) FLABEAU (F) GERMAIN (A) LOYGUE (J) MERCADIER PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

MM.

Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
Pathologie expérimentale	MAURICE (J)
	PLAS (F)
	RICHET (G)
	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BCISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	CERNEA (F)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
	CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)		(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	Clinique	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)	obstétricale	(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)	ophthalmol.	(OFFRET (G)
Clinique médicale	(POILLEUX (F)	Clinique	
	(ROUX (M)	oto-rhino-	(MADURO (R)
	(VERNE (J.M.)	laryng.	
	(HAGUENEAU (J)	Clinique	
	pr.s.ch.	pédiatrique	(LAPLANE (R)
	(DOMART (A)	et puéricul-	
	(PERRAULT (M)	ture	
	(RAMBERT (P)	Clinique	(BARUK (H)
	(THIEFFRY (S)	psychiatrique	
		Clinique	(KUSS (R)
		urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUHLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de ma Grand-Mère et de ma
Tante,

A mes Chers Parents,

En témoignage de mon af-
fection et de ma re-
connaissance.

A ma soeur,

Avec mes plus affectueux
sentiments.

A mes Oncles, mes Tantes, mes Cousins et
Cousines,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Professeur de Pédiatrie sociale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur CHAPERON,
Chirurgien de l'Hôpital de Caen,

En remerciement pour son
enseignement et ses
précieus conseils.

A Monsieur le Professeur GUIBE,
Chirurgien de l'Hôpital de Caen.

A Monsieur le Docteur BLONDET,
A Monsieur le Docteur LANDEL,
Médecins à l'Hôpital du Havre.

A Monsieur le Docteur BRAULT,
Accoucheur à l'Hôpital du Havre.

A mes Camarades de l'Internat de l'Hôpital
de Caen.

A mes Camarades de l'Internat de l'Hôpital
du Havre:

Au Personnel de ces Hôpitaux.

LES HYPOGLYCEMIES INFANTILES PROVOQUEES PAR

LA LEUCINE

-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

Un taux anormalement bas du sucre dans le sang, sans qu'aucune cause organique ou fonctionnelle apparente ne l'explique, est une constatation non exceptionnelle chez l'enfant. On parle alors d'hypoglycémie essentielle, idiopathique, et la maladie se résume à cette anomalie biologique. On comprend qu'utilisant les moyens de plus en plus précis d'exploration du métabolisme glucidique et de ses anomalies, on soit arrivé à mieux approcher le mécanisme de ces hypoglycémies dites trop rapidement essentielles.

C'est ainsi, en particulier, qu'a été isolée une forme physiopathologique d'hypoglycémie infantile, qui se détache du groupe en réalité très hétérogène des hypoglycémies ne relevant pas d'une lésion (tumeur langheransienne) ou d'une maladie reconnue. Nous voulons parler des hypoglycémies dues à une particulière et anormale sensibilité à la leucine, qui est on le sait un des acides aminés essentiels.

Déjà, le mécanisme physiopathologique qui paraît être à l'origine de l'hypoglycémie provoquée par la leucine chez certains

nourrissons et jeunes enfants est intéressant par lui-même. Mais il s'y ajoute une notion d'hypoglycémie familiale qui jette un jour nouveau sur ces hypoglycémies non secondaires à une affection reconnue hypoglycémiante.

La question est donc extrêmement intéressante, du double point de vue théorique et pratique. Elle est, en outre, d'actualité puisqu'elle n'est vraiment connue et étudiée que depuis quelques années seulement.

C'est en 1956 en effet, que COCHRANE et ses Collaborateurs ont :

d'une part défini les éléments cliniques du syndrome et

d'autre part mis au point un test à la L-leucine, susceptible d'isoler, parmi les hypoglycémies spontanées infantiles, celles qui relèvent d'une anormale sensibilité à la leucine. Maladie familiale, susceptible de s'observer dès les premières semaines de la vie, et pendant toute l'enfance, l'hypoglycémie à la leucine donne lieu à des crises, convulsions, coma même, avec, dans les phases intercalaires, une glycémie à jeûn et une courbe d'hyperglycémie provoquée en tous points normales.

Seule l'ingestion de protides, et plus spécialement de certains acides aminés, déclenche des réactions hypoglycémiques. Par élimination, on put rendre plus particulièrement responsable de ces curieux phénomènes d'hypoglycémie, la leucine, alors que par exemple, la tyrosine, également présente dans la caséine, ne s'est pas montrée hypoglycémiante.

La même année 1956, MELLIKOFF et ses Collaborateurs ont étudié en marge du nouveau syndrome, les effets de l'ingestion d'acides aminés et de glucose sur la teneur en glucose du sang artérioveineux.

L'année suivante, COCHRANE reprend la question en étudiant les effets des divers acides aminés sur l'hypoglycémie dite spontanée de l'enfance.

PAYNE et WOOLF, en 1958 et 1959, insistent sur le caractère familial des hypoglycémies déclenchées par les acides aminés.

ROYER à partir de 1959 contribue à l'avancement de la question des hypoglycémies spontanées de l'enfant en général, des formes sensibles à la leucine, en particulier.

MABRY poursuit ses observations, sur le plan physiopathologique surtout, à propos de nourrissons présentant le syndrome.

SHAY et SUN en 1960 recherchent la signification de l'élévation du taux sérique de la leucine tandis que MABRY toujours en 1960, publie des observations cliniques, précise les techniques diagnostiques et recherche si d'autres acides aminés que la leucine, et aussi les métabolites de cette dernière, ne sont pas impliqués dans ces hypoglycémies apparemment spontanées.

GRUMBACH et KAPLAN, toujours en 1960, consacrent une étude à l'hypoglycémie leucino-sensible chez l'enfant, tandis que paraissent les observations de COCHRANE à nouveau, de BEHAL et THORNTON.

En 1961, les auteurs français s'intéressent particulièrement à la question ;

CHAPTAL et ses Collaborateurs publient un cas d'hypoglycémie récurrente par sensibilité à la leucine chez un nourrisson, MAGDELAINE précise la technique du test à la L.-leucine et lui assigne sa place dans le diagnostic des hypoglycémies dont R. CLEMENT fait une étude d'ensemble, avec un développement principal consacré aux formes provoquées par la leucine.

Ainsi s'est dégagée une entité nouvelle, dont les caractères restent ceux définis initialement par COCHRANE :

- hypoglycémie généralement familiale à début précoce, aggravée par le régime riche en protides, alors que les autres hypoglycémies fonctionnelles du nourrisson et de l'enfant sont améliorées par lui ; la recherche de l'acide aminé responsable de l'aggravation de cette hypoglycémie devait conduire à accuser la leucine, acide aminé intervenant dans la synthèse de certains polypeptides, et dont les besoins quotidiens chez l'enfant ont été estimés à 150-540 mg par kilogramme de poids du corps. Or, dans un gramme de protides, on trouve 100 milligrammes de leucine.

On voit donc toute l'importance de cet acide aminé dans les conditions normales, et a fortiori dans les conditions pathologiques qui nous occupent, et qui sont dominées par une sensibilité anormale à cette leucine.

°°

Nous nous proposons de suivre le plan de travail que voici :

- tout d'abord, nous décrirons le syndrome clinique ;
- ensuite, le syndrome biologique, et aussi les épreuves fonctionnelles destinées à le déceler ;
- enfin, la pathogénie, qui donne encore lieu à des discussions car elle apparaît comme complexe, et peut-être multiple.

- II -

LE SYNDROME CLINIQUE

-:-

Nous débiterons par le résumé de quelques observations bien caractéristiques, qui illustrent parfaitement les particularités cliniques de l'hypoglycémie récurrente par sensibilité à la leucine ; entre les accès, tout rentre dans l'ordre.

Cas de J. CHAPTAL, R. JEAN, D. DOSSA,
R. GUILLAUMOT et MOREL :

Chez un nourrisson âgé de sept mois, sont survenues depuis trois mois les manifestations hypoglycémiques répétées, qui paraissent nettement aggravées par l'administration d'un régime riche en hydrates de carbone.

L'exploration biologique révèle alors trois anomalies :

- . un syndrome d'hyperinsulinisme ;
- . une insuffisance de la réponse adrénalinique à l'hypoglycémie ;
- . enfin, une anormale sensibilité vis à vis de la leucine.

Le traitement par le cortancyl, poursuivi pendant une année, n'amène pas la guérison des accidents renouvelés. Une biopsie est alors réalisée au niveau du pancréas. Elle montre l'absence d'adénome Langerhan-

sien, et la présence d'îlots de Langerhans plus nombreux que normalement, de dimensions irrégulières, dont certains paraissent hyperplasiques. L'enfant est alors soumis à un régime de restriction protidique, et à l'administration de sucre et de V gouttes d'adrénaline une demi heure avant les deux principaux repas. Les crises d'hypoglycémie cessent définitivement, l'état physique de l'enfant s'améliore, tandis que le retard psycho-intellectuel antérieurement observé disparaît.

A ce stade une nouvelle exploration biologique montre que la réponse adrénalinique à l'hypoglycémie s'est normalisée et que seule persistent les faits d'hyper-sensibilité à la leucine.

CHAPTAL, à propos de cette observation, insiste: sur le polymorphisme clinique des états d'hypoglycémie à la leucine, et attire l'attention sur la fréquente intrication de plusieurs facteurs étiologiques à l'origine des hypoglycémies fonctionnelles du nourrisson.

Les deux observations de GRUMBACH et KAPLAN sont également très démonstratives :

- Un petit garçon de 15 mois est hospitalisé dans un état semi-comateux ; les premiers mois de la vie ont été normaux, bien qu'un retard moteur ait été rapidement décelé. Mais, c'est à partir de l'âge de huit mois que le comportement de l'enfant a commencé à alarmer la mère : tous les matins, une heure après le break*⁴ fast , l'enfant paraît faible, inerte, couché sur le sol, il ne répond que faiblement aux plus forts stimuli. On n'a

noté cependant aucun mouvement clonique ni tonique. Au début, ces épisodes de troubles de la conscience ne duraient que de cinq à dix minutes, et se reproduisaient une fois par semaine environ, mais ils ont progressivement augmenté de fréquence et de durée, et ces deux derniers mois, chaque accident se prolonge de six à huit heures.

A deux reprises, l'accès s'est terminé par des convulsions généralisées.

A l'admission, l'enfant apparaît flasque, les yeux réversés, il ne répond que faiblement aux plus fortes excitations. Le pouls est à 120, la T.A. à 98-65. Il présente un gros retard statural et pondéral pour son âge de 15 mois.

On fait un prélèvement de sang pour analyse, mais on donne du glucose, qui en trente minutes rétablit la situation. L'enfant est de nouveau actif, joueur. La glycémie lors de l'admission était à 25 mg pour 100 ml.

Les examens complémentaires ont été pratiqués :

- un hémogramme montre une hémoglobinémie à 9,8 g pour 100 ml,
- un compte de globules rouges à 4.860.000 et une formule blanche normale.

Il n'y a pas de glycosurie ni de protéinurie, ni d'acétonurie.

La calcémie est à 10,9 mg ; les stéroïdes urinaires sont dans les limites normales, ainsi que les catécholamines (adrénaline 1,2 microgrammes par jour, noradrénaline 8 microgrammes).

Diverses radiographies, du crâne, en particulier, un électroencéphalogramme, sont normaux. La glycémie à jeûn, déterminée à plusieurs reprises varie entre 40 et 62 mg pour 100 ml ; le sang capillaire donne un taux glycémique entre 27 et 35 mg. Le sang veineux, 90 minutes après le grand déjeuner contient 60 mg de glucose par 100 ml. On pratique alors divers tests de tolérance aux glucides et aux acides aminés, qui indiquent une réponse hypoglycémique à la leucine. On donne alors à l'enfant une dose supplémentaire de glucides trente minutes après les repas. Rapidement, il se produit un profond changement de comportement du petit garçon qui à deux ans est d'une activité parfaitement normale. Au moment de sa seconde hospitalisation, il apprend à marcher et prononce quelques mots simples, il devient inventif, malicieux ; les examens psychométriques sont limités par le retard verbal, mais on ne trouve aucune anomalie motrice ni de perception.

Un second cas de GRUMBACH et KAPLAN concerne un petit garçon de trente mois, hospitalisé pour un bilan motivé par des convulsions répétées et une hypoglycémie. Il existe des antécédents maternels et paternels de diabète, mais pas de tendances aux troubles mentaux ni aux convulsions.

On note cependant :

- chez une soeur de 16 ans, quelques pertes de conscience et,
- chez la mère, des périodes de faiblesse dans le milieu de la matinée et de l'après-midi.

Chez le petit malade, les premières manifestations sont apparues à l'âge de quatre

mois, sous la forme de mouvements involontaires quotidiens, sans clonus ni tonus, mais aussi sous la forme de quelques crises comitiales. Ces épisodes quotidiens se sont prolongés par un état semi-comateux durable, débutant peu après le petit déjeuner, où à la suite de tout repas riche en protides, et persistant plusieurs heures. Parfois, ces pertes de conscience s'accompagnaient de pâleur, de sueurs profuses, de froideur des téguments.

A l'âge de six mois, l'enfant entre dans un hôpital local ; à ce moment, la glycémie à jeûn est à 70 mg pour 100 ml, la calcémie à 9,4 mg et la phosphorémie à 5,3 mg. Une ponction lombaire donne un liquide clair non hypertendu, dont la teneur en chlorures et en protéines était normale, la glycorachie étant à 22 mg pour 100 ml. A l'âge de onze mois, l'enfant est adressé à un service d'épileptiques, à ce moment la glycémie variait entre 42 et 50 mg pour 100 ml. Les radiographies du crâne, les électro-encéphalogrammes étaient normaux. A l'âge d'un an, l'enfant est vu dans le service de neurologie infantile pour ses convulsions. Pendant toute la durée de l'hospitalisation, il reste léthargique ; les tests de tolérance du glucose et de l'adrénaline sont alors normaux. A deux reprises, la détermination de la glycémie donne à jeûn des valeurs de 36 et de 46 mg pour 100 ml ; le plus souvent elle varie entre 55 et 75 mg pour 100 ml. La calcémie est à 11,5 mg et la phosphorémie à 4,7 mg ; le cholestérol est à 140 mg et les épreuves fonctionnelles du foie sont normales.

L'enfant sort avec un traitement anticonvulsivant et les parents savent qu'ils

doivent lui donner des doses supplémentaires de sucre. Malgré l'échec de ces mesures, et la persistance des crises, l'enfant n'est ramené en consultation qu'à l'âge de deux ans. La mère indique que l'enfant connaît des périodes de faiblesse, d'engourdissement, périodes qui durent entre cinq minutes et plusieurs heures. Un électroencéphalogramme montre un tracé anormal compatible avec une lésion cérébrale.

A l'âge de 40 mois, l'enfant est hospitalisé pour un bilan de son hypoglycémie et de ses crises convulsives. On établit enfin, d'après les dires des parents, une corrélation entre l'apparition des crises convulsives ou des épisodes de troubles de la conscience d'une part, et la prise de repas composés d'aliments riches en leucine. Une épreuve de tolérance à la L-leucine donne une réponse hypoglycémique. On donne des aliments glucosés en fin de repas, sans modifier sensiblement la situation. On poursuit le traitement anti-convulsivant outre les prises de glucose après tout repas protéiné. Par exemple, il était nécessaire de donner un jus d'orange dans les quinze minutes qui suivaient l'ingestion d'oeufs, de poisson. En augmentant les doses de glucose, il fut possible d'arrêter le traitement anti-convulsivant.

Par la suite, le comportement physique et mental de l'enfant s'est amélioré, les accidents d'engourdissement ont disparu, mais les signes de lésion cérébrale et le retard mental persistent.

MABRY et ses Collaborateurs ont observé deux cas :

- Un petit garçon est vu pour la première

fois par les auteurs à l'âge de quatre semaines. On ne trouve aucun antécédent familial particulier, si ce n'est un diabète du grand-père paternel. L'enfant est né à terme, pesant plus de 4,500 kg ; la mère était alors dans un état de pré-éclampsie, évoluant en éclampsie grave peu après l'accouchement. L'enfant dut être réanimé et placé en couveuse ; il avait alors des contractions constantes des extrémités un état d'hyperirritabilité générale, une hypotonie musculaire, avec absence du réflexe de Moro. Les cris semblaient exprimer la douleur. Deux phases d'apnée d'une durée de deux minutes ont marqué les premières 24 heures de la vie. Le Liquide céphalo-rachidien examiné à la naissance était normal.

L'évolution a paru être celle d'un enfant né de mère diabétique. Aussi lui donna-t-on en gavage de fréquentes prises d'eau glucosée, régime qui parut l'améliorer. Au troisième jour, on le sortit de l'incubateur et on lui donna de fréquents repas.

Pourtant l'irritabilité ne céda pas, et 30 à 40 épisodes d'agitation ayant lieu quotidiennement, l'enfant est hospitalisé à quatre semaines, pesant 5 kg, mais hyperirritable et agité. Les réflexes tendineux étaient vifs, avec cependant une flaccidité excessive. Les divers examens complémentaires parurent normaux ; la glycémie deux heures avant le repas était à 34 mg pour 100. D'autres déterminations confirmèrent la présence d'une hypoglycémie grave et constante. Un régime contrôlé, 10 à 20 unités de corticotropine par jour, à la place de 10 à 20 mg de prenisone, ne firent pas disparaître les épisodes convulsifs et l'hypoglycémie associée, à 24-50 mg pour 100. Dès que l'intervalle entre deux repas dépassait

quatre heures, l'enfant devenait hypotonique et apathique ; pourtant les accès convulsifs survenaient sans rapport avec le rythme des repas. On a pu établir une hypoglycémie lors de ces crises. L'A.C.T.H. a été poursuivie pendant neuf mois, avec une nette amélioration ; les accès plus rares et moins intenses étaient jugulés par la prise d'eau glucosée quinze minutes après chaque repas. L'apparition d'un syndrome cushingoïde obligea à réduire puis à arrêter les doses d'A.C.T.H.. En avançant en âge, l'enfant a paru mieux tolérer l'hypoglycémie qui déclenchait moins de symptômes. Mais pendant toute la période de traitement par les stéroïdes, le développement a été stoppé et à 19 mois il paraissait âgé de 6 à 8 mois.

Le second cas de MABRY concerne un enfant de couleur vu pour hypoglycémie à l'âge de 29 mois, sans antécédents de diabète ni de toxémie gravidique ; pourtant lors d'une grossesse antérieure il y avait eu un état pré-éclampsique sévère.

Les débuts de cette petite fille ont été normaux et le développement satisfaisant pendant plusieurs mois. C'est à l'âge de quatre mois que sont apparus les premiers symptômes de mouvements anormaux avec tremblement et absence de réponse aux appels de la mère ; ce premier accès avait eu lieu environ trois heures après le repas du matin et il s'est encore répété deux fois dans la journée. A ce moment on avait constaté une circonférence crânienne petite, une glycémie à 46 mg pour 100 à jeûn, une calcémie à 11 mg pour 100 et une phosphorémie également normale, à 5 mg pour 100. Des déterminations glycémiques renouvelées confirmèrent l'hypoglycémie grave et persistante, entre 18 et 50 mg pour 100.

On institua un traitement par l'A.C.T.H. à la dose de 8 à 20 unités par jour, avec rarefaction des accès, et élévation de la glycémie de 10 à 30 mg pour 100 au-dessus des taux initiaux.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à l'âge de deux ans, moment où apparut un syndrome Cushingoïde. A vingt neuf mois on constata un certain retard mental, à trente et un mois, les crises sont rares, mais l'hypoglycémie est fréquente, entre 19 et 50 mg pour 100.

Nous verrons plus loin, à propos du syndrome biologique, les résultats des diverses épreuves, qui ont finalement permis le diagnostic étiologique de ces hypoglycémies à répétition : l'injection intra-veineuse de leucine a entraîné des chutes de la glycémie de plus de 50 pour 100 du taux initial en 20 à 40 minutes.

COCHRANE enfin a rapporté six observations d'enfants hypoglycémiques entre 15 mois et 8 ans et demi chez qui on avait porté le diagnostic d'hypoglycémie essentielle, de type familial ; ils n'ont reçu aucun traitement et finalement apparurent guéris. Six autres enfants soumis à l'épreuve à la L-leucine, justifièrent le diagnostic d'hypoglycémie par sensibilité à la leucine :

Une petite fille de vingt mois a depuis l'âge de trois mois des secousses des extrémités pendant les repas. Le traitement a consisté en cortisone, A.C.T.H. et pancréa-tectomie.

Actuellement, à trente huit mois, il n'existe plus ni convulsions, ni hypoglycémie, mais un retard mental. L'épreuve à la

leucine a été positive.

Un petit garçon de 15 mois présente depuis sept mois des accès et une convulsion caractérisée vient de se produire. A quatre ans on peut supprimer les prises de glucides, et aucun incident n'a plus lieu ; mais il existe un certain retard mental.

L'injection de leucine provoque une baisse de la glycémie.

Un petit garçon de 14 mois présente depuis l'âge de deux mois des contractions post-prandiales des extrémités ; il a été traité par la cortisone seule, puis associée à des prises, irrégulières d'ailleurs, d'hydrates de carbone.

Il a actuellement quatre ans neuf mois, présente un retard mental important et parfois encore quelques crises convulsives.

Un nouveau-né de 15 jours a présenté au deuxième jour de la vie une crise convulsive généralisée ; il a été traité par des prises de glucides post-prandiales. Actuellement, à l'âge de 7 mois, il n'a plus de manifestations hypoglycémiques, mais paraît assez retardé, psychologiquement.

Un petit garçon de 8 mois et demi présente depuis l'âge de trois mois des crises post-prandiales (30 à 60 minutes après les repas) de convulsions cloniques des extrémités ; il est traité par des prises de glucides trente minutes après le repas et par la cortisone.

A trois ans et demi, il est mentalement normal, avec cependant parfois des accès "coléreux" très violents.

Un petit garçon de huit mois et demi présente depuis l'âge de cinq mois et demi des convulsions généralisées et des périodes prolongées d'assoupissement.

Il est traité par la prednisone et des prises de glucides trente minutes après les repas. A neuf mois et demi, les symptômes hypoglycémiques ont disparu, mais il existe un léger retard mental.

Chez tous ces petits malades, l'épreuve hypoglycémique à la leucine a été positive. Cette même épreuve n'a pas été positive chez les membres de leur famille.

Quant au traitement de l'hypoglycémie essentielle infantile, il a été diversement conçu.

CONN, dès 1936 avait préconisé des régimes riches en protides et pauvres en glucides on a tenté d'utiliser l'alloxan sans grand résultats. La pancréatectomie subtotale n'a pas donné de résultat net, car si elle apporte une première amélioration initiale, celle-ci est rapidement suivie, en particulier chez le tout jeune enfant, de la réapparition des manifestations hypoglycémiques.

C'est semble-t-il MACQUARRIE qui, des premiers, a préconisé la cortisone et surtout l'A.C.T.H. dans le traitement de l'hypoglycémie infantile. La maladie semble connaître des limites spontanément atteintes, et pour une raison qui nous échappe, elle s'améliore d'elle-même à partir de l'âge

de trois ans ; aussi la corticothérapie est-elle supérieure à la chirurgie. COCHRANE dit avoir lui aussi obtenu des résultats par l'hormonothérapie corticosurrénale, mais certains nourrissons sous traitement n'en présentent pas moins une hypoglycémie et des manifestations hypoglycémiques. Le pédiatre doit donc savoir que même au cours de la corticothérapie, l'enfant peut présenter une hypoglycémie infraclinique susceptible d'être suffisante pour entraîner des troubles neurologiques progressifs aboutissant à un retard mental.

L'hypoglycémie infantile peut être de jeûne ou au contraire de type réactionnel, c'est à dire post-prandiale. C'est pourquoi il est recommandé de donner après chaque repas une dose supplémentaire de glucides afin d'éviter le possible effet hypoglycémiant de la leucine présente dans l'alimentation de l'enfant. Actuellement, la meilleure méthode de traitement semble être l'association du traitement par les stéroïdes et l'administration de prises supplémentaires de glucides ; dans les formes sévères des hypoglycémies sensibles à la leucine, il faut tenter d'appliquer une alimentation pauvre en cet acide aminé ; mais un déficit en leucine, acide aminé essentiel entraînera certainement un retard de croissance.

Cependant il est préférable que les parents préféreront voir leur enfant conserver une taille inférieure à la moyenne plutôt que de voir apparaître un retard mental : cette restriction diététique en leucine semble donc justifiée, chaque fois qu'il s'agit d'une hypoglycémie sévère sensible à la leucine.

- III -

LE SYNDROME BIOLOGIQUE

-:-

C'est grâce au test à la L-leucine que le diagnostic d'hypoglycémie par sensibilisation à cet acide aminé peut être porté. En même temps, l'épreuve éclaire sur le comportement de la courbe glycémique et sur l'effet quasi spécifique de la leucine par rapport aux autres acides aminés.

La méthode mise au point par COCHRANE comporte l'administration par voie buccale d'une dose de 0,15 g de L-leucine par kilog de poids du corps ; puis on mesure la glycémie déjà déterminée avant l'ingestion de la dose d'épreuve, dix, vingt, quarante et soixante minutes après elle. On obtient ainsi une courbe glycémique très peu modifiée chez les sujets normaux.

Par contre, en cas d'hypoglycémie leucino-sensible, l'hypoglycémie ainsi provoquée est très prononcée. On voit la glycémie baisser en trente et quarante minutes de la moitié de son chiffre initial, lequel n'est à nouveau atteint que 60 à 90 minutes plus tard. L'épreuve n'est pas dépourvue de danger en cas de positivité, et cette chute glycémique peut entraîner des convulsions, des périodes d'endormissement profond, pouvant se prolonger jusqu'à 40 minutes.

Mais le test est d'une extrême simplicité

et il renseigne à coup sûr sur la nature leucino-sensible de l'hypoglycémie essentielle de l'enfant. Pourtant, il peut être positif dans des formes organiques d'hypoglycémie, par tumeur langerhansienne chez l'adulte. Il n'en garde pas moins toute sa valeur, non seulement diagnostique, mais aussi d'orientation thérapeutique ; en cas de positivité en effet, il y a lieu de supprimer dans toute la mesure du possible l'acide aminé hypoglycémiant, la leucine, du régime alimentaire de l'enfant.

Les cas cliniques d'hypoglycémie sensible à la leucine présentent un syndrome biologique particulier objectivé par les réponses anormales à diverses épreuves :

• l'épreuve de tolérance au glucose : il peut survenir une à deux heures après l'ingestion de glucose, des tremblements, de la bradycardie, toutes manifestations d'hypoglycémie qui seront jugulées par l'administration d'adrénaline. Dans le premier cas de MABRY, la glycémie de jeûne était à 52 mg p. cent, à la trentième minute de l'épreuve, elle était à 96, à la 60ème minute à 103, à la 90ème minute à 76 mg p. cent. 40 minutes après l'administration d'adrénaline, la glycémie était à 116 mg p. cent. L'enregistrement de l'électro-encéphalogramme pendant la phase d'hypoglycémie a montré des anomalies ; une heure et demie après l'ingestion de glucose, sont apparues des contractions des extrémités et de l'arythmie sinusale, puis, trente minutes après, des secousses généralisées persistant un quart d'heure. A la fin de l'épreuve, au bout de quatre heures, l'enfant dormait profondément, et ronflait. Une nouvelle épreuve de tolérance au glucose à la cinquième semaine d'un traitement par prednisone n'a pas montré de modifications notables, à la 2ème heure, l'en-

fant a présenté de la pâleur, de la tachycardie à 200, une irritabilité, des sueurs profuses.

Chez le second malade de MABRY, la glycémie à jeûn était de 40 mg pour cent, à la trentième minute de l'épreuve, elle atteignait 91, à la soixantième minute, 133 à la cent vingtième minute, 145 à la cent quatre vingtième minute 87 ; à 4 heures : 36, à 5 heures : 18, à la sixième heure enfin, 20 mg pour cent. L'épreuve avait été faite lorsque l'enfant avait quatre mois. Trente mois plus tard, les glycémies à jeûn ont été trouvées plus élevées : 56 mg pour cent donc supérieures aux maxima obtenus lors de la première épreuve, à l'âge de quatre mois. Les courbes, à 34 mois, ont été un peu plus planes pour n'atteindre qu' un maximum de 96 mg pour cent, à la soixantième minute.

Au cours d'une épreuve de tolérance à l'adrénaline, après une glycémie à jeûn de 66, on a trouvé à la 15ème minute : 72 mg pour cent, à la 30ème minute, 98 mg pour cent et à la 45ème minute 100 mg pour cent.

Avant de pratiquer une épreuve à la L-leucine, MABRY a donné à ses petits malades une dose de 1,50 g de caséine par kg de poids du corps ; puis , le jour suivant, 0, 15 g/kg de L-leucine, avec chaque fois une nette baisse de la glycémie. Mais on sait combien la glycémie de ces malades est fluctuante. Il faut donc déterminer la glycémie à jeûn le jour même de l'épreuve, dans l'heure qui la précède, puis la comparer aux taux obtenus après l'administration de leucine, par voie intra-veineuse et buccale simultanée. Cette technique permet d'obtenir constamment, en cas d'épreuve positive, des chutes glycémiques de plus de 50 pour cent du taux initial, et cela dans les 20 à 40 minutes qui suivent l'administration

de leucine. Le taux initial est retrouvé à la 60ème minute. Parallèlement à la chute glycémique, l'enfant devient irritable, signe qui disparaît pendant la deuxième partie de l'épreuve. Chez l'enfant plus grand, le seul symptôme est une somnolence, bien que l'effet hypoglycémiant est également constaté.

Les examens des urines ont généralement donné des valeurs normales en ce qui concerne l'amino-acidurie.

Nous avons mentionné plus haut les altérations de l'électro-encéphalogramme.

COCHRANE a enregistré l'électro-encéphalogramme avant l'épreuve et l'a trouvé normal ; au cours de l'épreuve à la L-leucine, les premières altérations se sont produites vers la 18ème minute et une activité bi-synchrone irrégulière et de haut voltage est apparue à la 25ème minute.

Le petit malade étudié a alors commencé à présenter des convulsions cloniques généralisées, avec à ce moment une glycémie à 23 mg pour cent ; une solution hypertonique glucosée a alors été administrée, avec élévation en 18 minutes, de la glycémie à 84 mg pour cent tandis que le tracé de l'électro-encéphalogramme s'améliorait sensiblement et que les convulsions cessaient. Le traitement cortisonique élève sensiblement la glycémie de base, sans toutefois s'opposer ni à des fluctuations d'hypoglycémie, ni à la chute glycémique provoquée par la leucine. Pas davantage les antagonistes de cette dernière, valine, isoleucine, ne s'oppose à son effet hypoglycémiant.

DISCUSSION PATHOGENIQUE

-:-

On peut se demander avec quelle fréquence, parmi les hypoglycémies considérées en bloc comme essentielles, la chute du sucre sanguin relève d'une sensibilité à la leucine. Il est évidemment difficile de répondre à cette question. Toutefois, sur 9 hypoglycémiques soumis au test à la L-leucine, MABRY a constaté deux fois une réponse positive. On ne peut en déduire que 20 à 25 pour cent des hypoglycémies essentielles relèvent de cette étiologie.

CÔCHRANE, lui, constate une chute glycémique après administration par voie buccale de caséine ou de leucine dans quatre des onze hypoglycémies étudiées chez l'enfant.

ULSTROM arrive à la proportion de quatre réponses positives sur 10 hypoglycémies ainsi expérimentées.

Les résultats hypoglycémisants, en cas de leucino-sensibilité, semblent sensiblement les mêmes, qu'il y ait administration buccale de caséine ou de leucine, ou injection intra-veineuse de cette dernière (la dose veineuse est la moitié de la dose buccale).

Un fait est à retenir, qui a été constaté chez l'adulte. Dans les hypoglycémies provoquées par une tumeur langerhansienne, le test à la leucine peut parfaitement être posi-

tif. R. CLEMENT en cite deux exemples, qu'il oppose d'ailleurs à une observation de HARTMANN concernant un enfant de quatre ans porteur d'une tumeur langerhansienne et qui ne présente pas d'hypoglycémie après injection ou ingestion de leucine. Pourtant dans un autre cas, concernant un adénome langerhansien le test a été positif ; puis il s'est négativé après extirpation chirurgicale de la tumeur pancréatique.

La nécessité ou l'inutilité d'une exploration chirurgicale du pancréas devant une hypoglycémie infantile sensible à la leucine restent donc à discuter. A notre connaissance, un seul cas d'hypoglycémie par leucine a été soumis à la vérification nécropsique : les îlots de Langerhans étaient gros, hyperplasiés, COCHRANE a pratiqué une biopsie chirurgicale du pancréas chez deux enfants atteints d'hypoglycémie sensible à la leucine ; l'examen histologique a montré dans un cas un aspect normal, mais dans l'autre cas, des cellules langerhansienne quatre fois plus nombreuses que normalement.

On a surtout cherché à préciser si la leucine avait chez ces petits malades un effet hypoglycémiant spécifique et si d'autres acides aminés, ou des isomères de l'acide aminé pouvaient entraîner la même action. C'est ainsi que MABRY a injecté séparément chez les deux nourrissons atteints d'hypoglycémie sensible à la leucine, seize autres amino-acides lévogyres, et par gavage il a donné également de la tyrosine et du tryptophane. Dans aucun cas il n'a observé cette chute glycémique propre à la L-leucine. Pourtant la leucine dextrogyre a elle aussi pu déclencher cette réaction hypoglycémiant. L'acide alpha-cétoisocaproïque, produit catabolique de la leucine lévogyre, injecté par voie veineuse, a entraîné

l'hypoglycémie, tandis qu'un autre dérivé, l'acide isovalérique n'a pas modifié le taux glycémique.

Après surcharge par la leucine lévogyre, ou par l'acide alpha-cétoisocaproïque, les céto-acides monocarboxyliques urinaires n'ont pas été modifiés différemment, en cas d'hypoglycémie sensible à la L-leucine, que chez les témoins. On peut en conclure qu'il n'existe pas chez les malades étudiés de troubles métaboliques de la conversion de l'acide alpha-cétoisocaproïque en acide isovalérique.

Quel est donc le mécanisme par lequel la L-leucine seule entraîne ces réactions hypoglycémiantes anormales ? On a émis l'hypothèse d'une insuffisance, ou d'une incapacité, de certains enfants à effectuer une catalyse normale de la leucine, avec hypoglycémie secondaire à une élévation du taux de l'insuline circulante.

L'âge auquel l'anomalie se produit pour la première fois n'apporte pas de renseignements positifs : dès la naissance, ou seulement à deux ans, voire encore plus tard, en moyenne pourtant, à l'âge de quatre mois. La maladie peut être familiale. HOKFELT apporte des éléments histologiques intéressants : la médullosurrénale du nouveau-né contient surtout la nor-adrénaline, et seulement de petites quantités d'adrénaline. Observation qui a été plus récemment confirmée par GREENBERG et GARDNER qui trouvent dans l'urine du nouveau-né une proportion de catécholamines représentée par la nor-adrénaline pour 75 à 100 pour 100. L'hypoglycémie transitoire apparue dans la période néo-natale pourrait être expliquée par cette notion d'une diminution de la production d'adrénaline par la médullo-surrénale du nouveau-né,

puisque la nor-adrénaline est moins hyperglycémiant que l'adrénaline.

CONN, dès 1936, avait pensé que dans l'hypoglycémie spontanée un régime riche en protides et pauvre en glucides serait un traitement efficace. Dans certaines hypoglycémies infantiles, un régime riche en protides aggrave le syndrome biologique. Plusieurs auteurs ont signalé l'aggravation et la multiplication des crises convulsives lorsque l'hypoglycémie est traitée par une régime riche en protides. La L-leucine paraît seule hypoglycémiant chez ces petits malades, alors que ni la glycine, ni la DL-valine, ni la DL-isoleucine, ni le tryptophane n'agissent sur la glycémie. COCHRANE a été surpris de constater que l'isomère dextrogyre de la leucine avait eu un effet hypoglycémiant, car il est habituellement considéré comme inactif chez l'homme. Mais il est possible que la D-leucine ait été convertie en L-leucine, très hypoglycémiant. Ni la valine ni l'isoleucine n'ont entraîné de chute de la glycémie. L'administration de plusieurs acides aminés simultanément, dont la leucine, entraîne chez les sujets normaux une baisse de la glycémie (MELLINKOFF) ce que MIRSKY a constaté expérimentalement chez le Rat. Cet auteur a cherché à mieux approcher le mécanisme de l'effet hypoglycémiant de la L-leucine. Il a invoqué un effet d'inhibition par insulinasé ; chez le Rat jeune, l'hypoglycémie ainsi provoquée a été plus forte que chez l'animal adulte, ce qu'il explique par une plus forte sécrétion insulinique chez l'animal jeune. La présence de quantités excessive de leucine pourrait s'opposer au système enzymatique nécessaire à la catalyse de l'hydrolyse insulinique. L'hypoglycémie résultant de l'ingestion de leucine serait alors due en partie à une diminution du taux de

destruction de l'insuline endogène.

L'inhibition par insulinasé provoquée dans les expériences de MIRSKY par le tryptophane s'était produite au bout d'une heure. L'effet hypoglycémiant de la L-leucine peut être observé 10 à 15 minutes après l'ingestion de cet acide aminé.

Il semble alors improbable qu'intervienne dans l'effet hypoglycémiant de la L-leucine une inhibition d'insulinasé, car cette dernière réaction se produit beaucoup plus lentement.

L'hypoglycémie apparaît après l'ingestion de leucine de formes lévogyre et dextrogyre, ce qui suggérerait une réaction physioco-chimique aboutissant à la brusque libération d'insuline par le pancréas. C'est ce que MASKE a soutenu en 1957 : l'insuline pour lui serait présente dans le pancréas sous forme d'un composé insoluble protéine-zinc. In vitro, les acides aminés histidine, cystéine, l'acide citrique, le glutathion, les composés phosphoriques inorganiques, sont capables de transformer les composés insuliniques insolubles en solution en libérant l'insuline de composés zinc-insuline ou P.Z.I.

On arrive ainsi, à penser que la leucine pourrait agir en tant que chélateur du zinc dans les îlots de Langerhans en libérant ainsi une grande quantité d'insuline "soluble" responsable finalement de la réaction hypoglycémiante.

On pourrait aussi admettre que l'effet hypoglycémiant de la leucine serait une action sur le foie à la manière des arylsulfonylurées. Il y aurait une opposition sélec-

tive avec la-glucogenogénèse hépatique, d'où hypoglycémie. Seule invraisemblance, la rapidité avec laquelle un tel blocage d'une fonction hépatique en rapport avec le métabolisme glucidique se produirait de façon si massive en si peu de temps, et assez intensément pour entraîner une hypoglycémie profonde.

Les recherches effectuées in vitro sur des coupes de foie ne s'opposent pas à la notion d'une inhibition par la leucine d'un quelconque processus métabolique du foie.

La leucine est l'acide aminé qui occupe la seconde place dans la molécule de l'insuline.

On a pensé que la molécule d'insuline n'avait peut-être pas besoin d'être complète pour être active -HARRIS). On peut alors se demander si la leucine ou un de ses produits métaboliques en combinaison avec d'autres substances pourrait être responsable de l'effet hypoglycémiant de l'insuline, la formation d'une telle substance n'ayant pas nécessairement lieu dans le pancréas.

Enfin, on ne peut exclure dans l'explication de l'action de la leucine, la possibilité d'un effet périphérique exercé par une voie métabolique indépendante de l'insuline. Cette voie métabolique pourrait exister dans les conditions normales mais elle pourrait devenir plus active en cas d'hypoglycémie. Cette théorie serait étayée par le fait que la fixation de glucose par le diaphragme isolé de Rat augmente sous l'effet de la leucine. On ne peut par ailleurs pas négliger la possibilité que la leucine augmente l'action de l'insuline au niveau cellulaire périphérique. Il reste qu'en l'état actuel de nos connaissances l'action hypoglycémique

ante de la leucine reste une énigme, qu'aucune des hypothèses proposées n'explique de façon satisfaisante.

Ces obscurités, ces incertitudes, n'enlèvent rien à l'intérêt pratique des hypoglycémies par sensibilité à la leucine, variété d'hypoglycémie essentielle infantile à laquelle il faut rapidement penser, car seul le diagnostic étiologique oriente utilement le traitement, corticothérapique et diététique. Faute de quoi la répétition des hypoglycémies risque d'entraîner un retard psychique irréversible.

CONCLUSIONS

-:-

I. En l'absence d'une cause organique reconnue, toute hypoglycémie permanente ou récidivante est considérée, chez l'enfant comme "essentielle". Mais ce groupe est polymorphe, et parmi les variétés d'hypoglycémies infantiles idiopathiques, nous avons distingué, pour l'étudier, la forme d'hypoglycémie sensible à la leucine.

II. Sur le plan clinique, le syndrome n'est pas uniforme, et les premières manifestations d'hypoglycémie peuvent être très précoces, dès la naissance, ou plus tardives, à l'âge de deux ans, ou au-delà. La moyenne des débuts est de l'ordre de quatre mois, avec manifestations post-prandiales, mouvements convulsifs, torpeur et somnolence, de fréquence et de durée variables.

III. Ces crises connaissent spontanément une atténuation et une raréfaction, pour disparaître habituellement dans la deuxième enfance. Mais un retard mental définitif n'est pas rare.

IV. Sur le plan biologique, les crises correspondent à une chute profonde de la glycémie qui entre les accès reste basse. La courbe d'hyperglycémie provoquée est

anormale ; pendant les aggravations, les tracés électro-encéphalographiques sont perturbés. Enfin, parmi les multiples acides aminés expérimentés, seule la leucine entraîne une hypoglycémie profonde, avec signes cliniques : on peut donc bien parler d'une variété particulière d'hypoglycémie, dite leucino-sensible.

V. Le traitement consiste en corticothérapie, réduction des protides, prises post-prandiales de glucides. Mieux vaut entraîner un retard de croissance pondérale que de risquer un retard mental.

VI. La pathogénie de l'effet hypoglycémiant de la leucine chez certains nourrissons demeure controversée, et si diverses théories ont été proposées, à l'échelon pancréatique, hépatique, ou cellulaire périphérique, aucune n'est encore satisfaisante.

-:-

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
Signé : JULIEN MARIE	Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

F.J. BEHAL, N. THORNTON

Leucine induced hypoglycemia in
certain children

Fed. Proc. XIX page 10 1960

J. CHAPTAL, R. JEAN, R. GUILLAUMOT , Mme
D. DOSSA, G. MOREL

Etude clinique et biologique d'un
nourrisson atteint d'hypoglycémie
récurrente par sensibilité à la
leucine

Soc. Française Pédiatrie 22 jan-
vier 1961

R. CLEMENT

L'hypoglycémie provoquée par la
leucine

Presse Médicale, LXIX page 515,
4 mars 1961

W.A. COCHRANE, W.W. PAYNE, M.J. SIMPKISS,
L.I. WOLF

Familial hypoglycemia precipitated
by amino-acids

Journ. Clinical Invest. XXXV,
pages 411-422 - 1956

W.A. COCHRANE

Hypoglycemia of infancy induced
by amino-acids

Amer Journ. Diseases. Child. XCIV
pages 536 1957

Amer. Journ. Diseases. Child XCIV
536 1957

W.A. COCHRANE, F. MOYA

The relationship of amino-acids to
hypoglycemia

Amer Journ. Diseases. Child XCVIII
pages 572-574 1959

W.A. COCHRANE

Studies in the relationship of
amino-acids to infantile hypoglyce-
mia.

Amer. Journ. Diseases. Child. XCIX,
pages 476-488 avril 1960

M.M. GRUMBACH, S.L. KAPLAN

Amino acid and alpha-keto acid -
induced hyperinsulinism in the leu-
cine - sensitive type of infantile
and childhood hypoglycemia

Journ. of Pediatr. LVII, pages
346-362 septembre 1960

C.C. MABRY, A.M. DIGEORGE, V.H. AUERBACH,
H. REARDON

Additional observations concerning
the defect in an Infant with hypo-
glycemia precipitated by leucine
Proc. Soc. Pediatr. Research,
page 52 1959

C.C. MABRY, A.M. DIGEORGE, V.H. AUERBACH

Leucine-induced hypoglycemia.

I - Clinical observations and
diagnosis considerations

Journal of Pediatr. LVII, pages
526-538, octobre 1960

C.C. MABRY, A.M. DIGEORGE, V.H. AUERBACH

Leucine-induced hypoglycemia

II - Studies concerning other

amino-acids and leucine metabolites

Journ. of Pediatr. LVII, pages
539-547 Octobre 1960

M. MAGDELAINE

Le test à la leucine. Sa place
dans le diagnostic des hypoglycémies

Presse Médicale LXIX, page 1027,
13 mai 1961

S.M. MELLINKOFF, M. FRANKLAND, M. GREIPEL

Effect of amino-acid and glucose
ingestion on arterio-venous blood
sugar and appetite

J. Appl. Physiol. IX, pages 85-87
Juil. 1956

W.W. PAYNE, L.I. WOOLF

Familial hypoglycemia precipitated
by amino-acids

Symposium Carbohydrate Metabolism
Bâle juin 1958, IV pages 369-375,
1959

P. ROYER

Les hypoglycémies spontanées de
l'enfant.

Modern Problems in Paed. Bâle N.Y.
IV, pages 340-352 1959

P. ROYER, H. LESTRADET, O. CACHIN

L'hypoglycémie fonctionnelle ré-
currente cortico-sensible de l'en-
fant

Arch. Françaises de Pédiatrie, XVI
page 69 1959

H. SHAY, D.C.H. SUN, H. SIPLER

Leucine aminopeptidase. Significa-

tion de l'élévation de son taux dans le sérum au cours des maladies du système hépato-biliaire et pancréatique.

Amer. Journ. Diseas. Dig. V, pages 217-232 - mars 1960

TABLE DES MATIERES

-:-

	pages
I. INTRODUCTION	17
II. LE SYNDROME CLINIQUE	22
III. LE SYNDROME BIOLOGIQUE	34
IV. DISCUSSION PATHOGENIQUE	38
V. CONCLUSIONS	45
BIBLIOGRAPHIE	47
TABLE DES MATIERES	51

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-

